

Este é um arquivo PDF de um artigo que sofreu alterações após sua aceitação, tais como adição de metadados e formatação para melhor legibilidade, mas que ainda não é a versão final. Essa versão ainda irá passar por edições adicionais, composições (paginação, formatação de elementos de texto e gráficos) e revisão antes de ser publicada em sua versão definitiva, entretanto providenciamos esse arquivo para uma prévia do que será o artigo.




Como citar: Adan LBF, Medina XW, Imamura M, Brito CMM, Battistella LR, Cecatto RB. Obesidade como fator de risco para neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel. *Acta Fisiatr.* 2019;26(3). DOI: <https://doi.org/10.11606/issn.2317-0190.v26i3a167069>

Article in Press

OJS 167069 | Original

Obesidade como fator de risco para neuropatia periférica induzida por quimioterapia em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel

Obesity as a risk factor for chemotherapy-induced peripheral neuropathy in patients with breast cancer undergoing treatment with Paclitaxel

Luca Bacellar Fernandes Adan¹, Xaari Wani Medina¹,  Marta Imamura², Christina May Moran de Brito³,  Linamara Rizzo Battistella⁴,  Rebeca Boltes Cecatto⁵

1 Médico Residente, Programa de Residência Médica em Medicina Física e Reabilitação do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP

2 Professora Associada, Departamento de Medicina Legal, Ética Médica, Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP

3 Coordenadora Médica, Serviço de Reabilitação do Hospital Sírio-Libanês, Coordenadora Médica, Serviço de Reabilitação do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP

4 Professora Titular de Fisiatria, Departamento de Medicina Legal, Ética Médica, Medicina Social e do Trabalho da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP

5 Médica Fisiatra, Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP, Professora da Faculdade de Medicina da Universidade Nove de Julho – UNINOVE

Correspondência

Rebeca Boltes Cecatto

E-mail: rebeca.boltes@hc.fm.usp.br

Submetido: 26 Fevereiro 2020.

Aceito: 17 Março 2020.

RESUMO

Neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NIPQ) é uma condição incapacitante resultante de tratamento quimioterápico para câncer. Dentre os fatores de risco destaca-se a presença de neuropatia prévia e baixo clearance de creatinina. **Objetivo:** Avaliar a ocorrência de NPIQ entre os pacientes portadores de câncer de mama submetidos ao uso do Paclitaxel (taxol) adjuvante e sua relação com obesidade. **Métodos:** Estudo observacional, retrospectivo, que avaliou os prontuários médicos de portadores de câncer de mama em tratamento adjuvante com uso do Paclitaxel no primeiro semestre de 2019, coletando dados referentes a CIPN, peso, altura e índice de massa corpórea (IMC). **Resultados:** Dentre os 70 pacientes avaliados, 44,3% apresentaram IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m², 15,7% entre 30,0 e 34,9 Kg/m², 8,6% entre 35,0 e 39,9 kg/m², e 1,4% maior do que 40,0 kg/m². A presença de neuropatia periférica foi documentada em 57,14 % dos pacientes. A média do IMC encontrado nos pacientes sem

Article in Press

neuropatia foi de 25,05 e nos pacientes com neuropatia foi de 29,10 ($p = 0,0005$). A correlação de Spearman entre a presença de neuropatia e valores do IMC mostrou correlação positiva com $r=0,40$ e $p=0,0006$. O Risco Relativo RR para o surgimento de neuropatia em relação aos valores de IMC foi de 1.833 para o IMC acima de 25 (IC 95%). **Conclusões:** Há correlação positiva entre valores de IMC e o surgimento da NPIQ nesta amostra de pacientes, o que sugere que a obesidade pode ser um fator de risco para o surgimento da NPIQ.

Palavras-chaves: Doenças do Sistema Nervoso Periférico, Tratamento Farmacológico, Fatores de Risco, Obesidade, Reabilitação

ABSTRACT

Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) is a disabling condition resulting from chemotherapy for cancer. Among the risk factors, the presence of previous neuropathy and low creatinine clearance stands out. **Objective:** To assess the occurrence of CIPN among breast cancer patients submitted to the use of adjuvant Paclitaxel (TAXOL) and its relationship with obesity. **Methods:** An observational, retrospective study that evaluated the medical records of breast cancer patients undergoing adjuvant treatment with the use of Paclitaxel in the first half of 2019, collecting data related to CIPN, weight, height and BMI. **Results:** Among the 70 patients evaluated, 44.3% had a BMI between 25.0 and 29.9 kg / m², 15.7% between 30.0 and 34.9 kg / m², 8.6% between 35, 0 and 39.9 Kg / m², and 1.4% greater than 40.0 Kg / m². The presence of peripheral neuropathy was documented in 57.14% of the patients. The mean BMI found in patients without neuropathy was 25.05 and in patients with neuropathy it was 29.10 ($p = 0.0005$). Spearman's correlation between the presence of neuropathy and BMI values showed a positive correlation with $r = 0.40$ and $p = 0.0006$. The Relative Risk RR for the occurrence of neuropathy in relation to BMI values was 1,833 for BMI above 25 (95% CI). **Conclusion:** There is a positive correlation between BMI values and the occurrence of CIPN in this sample of patients, which suggests that obesity may be a risk factor for the emergence of CIPN.

Keywords: Peripheral Nervous System Diseases, Drug Therapy, Risk Factors, Obesity, Rehabilitation

INTRODUÇÃO

A neuropatia periférica induzida por quimioterapia (NPIQ) é um efeito colateral incapacitante relacionado a diversos tipos de agentes quimioterápicos. A literatura aponta como neurotóxicas as seguintes drogas administradas na quimioterapia: vincristina, vimblastina, vinorelbina, cisplatina, oxaliplatina, citarabina, ifosfamida, 5-fluorouracil, metotrexato, Paclitaxel, docetaxel, altretamina, procarbazina, interleucina-2, fludarabina, cladribina e pentostatina.

O desenvolvimento de NPIQ durante o tratamento pode levar à diminuição da dose de quimioterapia ou até sua cessação total, elevando seriamente a morbidade e mortalidade relacionadas ao câncer.^{1,2} A NPIQ causa também sintomas motores e sensitivos, que podem incluir fraqueza, atrofia e hipotonia muscular, hipo ou arreflexia, hipoestesia, parestesia, disestesia, ataxia sensitiva, levando ao comprometimento do desempenho em atividades de vida diária e independência funcional.³

A fisiopatologia da NPIQ ainda é pouco compreendida e os tratamentos para preveni-la são inadequados. Metanálises de ensaios clínicos para prevenção de NIPQ traz resultados inconclusivos.^{4,5} Além disso, as opções de tratamento para NIPQ já estabelecida são limitadas. O conhecimento sobre a epidemiologia da NIPQ também é limitado.⁶

Article in Press

Estudos anteriores focaram em agentes quimioterápicos, individualmente e, dessa forma, a incidência de NPIQ varia de 19% até acima de 85%.³ Dessa forma, é importante providenciar uma medida mais precisa da prevalência de NPIQ para permitir uma adequada alocação de recursos e planejamento de pesquisa, além de informar os pacientes na decisão pelo tratamento. Por outro lado, entender os fatores de risco para o desenvolvimento de NPIQ pode guiar futuras pesquisas e tratamentos.

Estudos anteriores sobre NPIQ combinaram revisão narrativa e opinião de especialistas, o que tem um potencial risco de vieses.^{7,8} Já em 2014, Seretny et al.³ publicaram a primeira revisão sistemática e metanálise sobre a incidência e prevalência da NPIQ.

Neste estudo, os autores mostraram que aproximadamente 1/3 dos pacientes que receberam quimioterapia irão desenvolver NPIQ após 6 meses ou mais do término do tratamento. Além disso, a maior prevalência de NPIQ é vista após o primeiro mês de tratamento, decaindo nos meses consecutivos (68,1% no 1º mês, 60% no 3º mês e 30% do 6º mês em diante). Os fatores de risco reportados nos estudos revisados foram neuropatia prévia, história de tabagismo, baixo clearance de creatinina e alterações sensitivas específicas apresentadas durante o tratamento quimioterápico, incluindo alodínea e hiperalgesia frias. Entretanto, outros estudos foram publicados desde a primeira revisão sobre o tema, apontando novos fatores de risco para NPIQ em pacientes com câncer tratados por quimioterapia.

Em seu estudo de 2016, Bao et al.⁹ descreveram que mulheres obesas com câncer de mama, apresentam maior risco de desenvolver NPIQ que as não-obesas (OR 1.94, 95% CI: 1.03–3.65), assim como, maior gravidade dos sintomas de NPIQ relacionadas a maiores índices de massa corpórea.

Em outro estudo, Shahriari-Ahmadi et al.¹⁰ demonstrou que, em pacientes com câncer colorretal, tratados com Oxaliplatina, houve uma incidência de 80,7% de NPIQ, havendo uma correlação significativa com índice de massa corpórea (IMC) elevado. A Obesidade é considerada um dos maiores problemas de saúde pública no mundo pela Organização Mundial de Saúde (OMS). Em 2016, a OMS estimou que 39% dos adultos tinham sobrepeso e 13% eram obesos.

Considerando a alta prevalência da obesidade na população mundial e a alta incidência de NPIQ em pacientes com câncer tratados com quimioterapia, é importante a definição da relação de risco entre essa comorbidade e a NPIQ.

A hipótese desse estudo é de que pacientes obesos, em vigência de tratamento quimioterápico com Paclitaxel, apresentam maior ocorrência de NPIQ do que pacientes não obesos.

OBJETIVO

Este presente estudo teve como objetivo avaliar a ocorrência de NPIQ entre os pacientes portadores de câncer de mama submetidos a tratamento quimioterápico adjuvante com uso do Paclitaxel (taxol) em seguimento no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e sua relação com a obesidade.

MÉTODOS

Article in Press

Este é um estudo observacional, retrospectivo, unicêntrico, realizado no ICESP. Foi conduzido de acordo com os requerimentos do comitê de ética local e iniciado após a sua aprovação, e também baseado nas recomendações estabelecidas na Declaração de Helsinki (1964), conforme emenda em Tóquio (1975), Veneza (1983) e Hong-Kong (1989) e de acordo com as regras internacionais de boas práticas em pesquisa e publicação.

Coleta de dados

Retrospectivamente, foram avaliados todos os prontuários médicos digitais (pelo sistema Tasy) de pacientes portadores de câncer de mama e que finalizaram o tratamento quimioterápico adjuvante com uso do Paclitaxel no período do primeiro semestre de 2019.

Critérios de Inclusão

Todos os prontuários de pacientes adultos, com mais de 18 anos, portadores de câncer de mama e que finalizaram o primeiro tratamento quimioterápico adjuvante com o uso do Paclitaxel no primeiro semestre de 2019. Prontuários de pacientes que utilizaram o Paclitaxel concomitantemente a outras drogas serão incluídos e esses dados serão reportados.

Critérios de Exclusão

1. Prontuários de pacientes em que os sintomas e as queixas relacionadas à NIPQ surgirem no mesmo local em que o paciente realizou tratamento com radioterapia.
2. Prontuários de pacientes portadores de queixas neurológicas (sugestivas ou não de NPIQ) que ocorreram e surgiram previamente ao tratamento com Paclitaxel em vigência não serão analisados e serão excluídos do estudo.
3. Pacientes com diagnóstico prévio de doenças que podem causar neuropatias periféricas como *Diabetes Mellitus*.

Critérios de Não Inclusão

1. Prontuários de pacientes que submetidos a tratamento com Paclitaxel anteriormente ao tratamento em finalização em 2019.
2. Prontuários de pacientes que, na primeira visita médica, apresentavam diagnóstico, sinais, queixas ou sintomas neurológicos sugestivos de NPIQ, antes de iniciar o tratamento com Paclitaxel em vigência em 2019.
3. Prontuários de pacientes cuja finalidade de tratamento foi quimioterapia neoadjuvante ou quimioterapia paliativa.

Dois pesquisadores (L.B.F.A. e X.W.M.) coletaram os dados destes prontuários de maneira independente. Os dados coletados dos prontuários foram provenientes das avaliações de rotina da equipe de enfermagem e da equipe médica da oncologia que realizou o seguimento e os retornos periódicos mensais durante o período do tratamento quimioterápico.

Toda a equipe terapêutica médica e de enfermagem do setor de quimioterapia do ICESP possui formação e treinamentos específicos para o diagnóstico de NPIQ de acordo com o *National*

Article in Press

Cancer Institute (NCI) dos Estados Unidos da América¹¹ e de acordo com a literatura internacional, minimizando o risco de falsos positivos ou negativos. Foram coletados os dados nos momentos:

1. Visita inicial do paciente para início do tratamento quimioterápico.
2. Visita final para alta do tratamento quimioterápico.

Foram coletados:

1. Dados epidemiológicos dos pacientes.
2. Outros antecedentes pessoais como doenças prévias e concomitantes.
3. Medicações em uso.
4. Tipo histológico do câncer de mama e o estadiamento.
5. Esquema quimioterápico utilizado, como drogas utilizadas, tempo de tratamento, número de sessões e dose utilizada.
6. Dados relativos aos critérios de obesidade: índice de massa corpórea (IMC), peso e altura.
7. Queixas neurológicas sugestivas de neuropatia periférica, mas que não preenchem critérios para NPIQ (de acordo com o *NCI*).¹¹
8. Dados relativos à presença de NPIQ: ocorrência da NPIQ, momento de início, evolução, remissão ou não, localização, presença de dor concomitante, tipo de NPIQ (sensitiva e/ou motora).
9. Gravidade clínica da NPIQ de acordo com a escala de gravidade de efeitos colaterais pós-quimioterapia (do *NCI* e do *National Institute of Health – NIH*).¹¹
10. Necessidade de interrupção do tratamento ou modificação da dose devido à NPIQ.

Armazenamento e análise dos dados

O armazenamento dos dados foi de responsabilidade do investigador principal. Todos os dados pessoais que possam identificar os participantes foram mantidos em sigilo e identificados por números específicos, propiciando que o anonimato fosse mantido. Todos os materiais e dados colhidos permanecerão nesta instituição, nenhum material será enviado a outras instituições ou ao exterior.

O nível de significância foi estabelecido em $p < 0,05$. Comparações de características basais entre os grupos foram realizadas com o teste T de Student para amostras independentes. Os dados foram transformados em variáveis categóricas dicotômicas, ordinais e nominais. Inicialmente, foram calculadas medidas descritivas para variáveis categorizadas (frequência e porcentagem) e quantitativas (média, desvio padrão, mínimo, máximo e mediana).

Article in Press

As correlações de Spearman foram obtidas entre as variáveis de interesse com o respectivo p-valor. Todas as análises foram feitas utilizando o programa SAS for Windows, v.9.4. Obteve-se o risco relativo (RR) para neuropatia em relação aos grupos de pacientes com IMC acima e abaixo de 25, utilizando a rotina neta do programa Rv.3.6.1.

RESULTADOS

Do total de 85 prontuários de pacientes que finalizaram o tratamento quimioterápico adjuvante para câncer de mama, entre janeiro e julho de 2019, 70 encontraram-se dentro dos critérios de inclusão da pesquisa. Do total de 15 prontuários excluídos, nove foram de pacientes que possuíam *diabetes mellitus*, dois foram tratados paliativamente, quatro tiveram tratamento interrompido ou terminaram o tratamento após julho de 2019. Dentre os 70 pacientes, 69 eram mulheres (98,6%) e 01 era homem (1,4%).

Avaliando os dados antropométricos dos pacientes podemos constatar que 31 pacientes (44,3%) estavam com IMC entre 25,0 e 29,9 kg/m²: sobrepeso, 11 pacientes (15,7%) estavam com IMC entre 30,0 e 34,9 kg/m²: obesidade grau I, seis pacientes (8,6%) apresentaram IMC entre 35,0 e 39,9 kg/m²: obesidade grau II e um paciente (1,4%) apresentou IMC maior do que 40,0 kg/m²: obesidade grau III, durante o tratamento quimioterápico. A média de IMC entre os pacientes foi de 27,48 e a mediana de 26,23. O IMC mínimo encontrado foi de 15,73 e o máximo 42,97.

Em relação ao tratamento quimioterápico, 45 pacientes (64,3%) receberam o protocolo Mama Adjuvante / T protocolo AC-T (doxorrubicina: 60 mg/m² IV D1; ciclofosfamida: 600 mg/m² IV D1 a cada 21 dias *versus* 4 ciclos; Paclitaxel: 80mg/m² IV D1 após quatro ciclos de AC semanal *versus* 12 semanas) e 25 pacientes (35,7%) receberam o protocolo Mama Adjuvante / TH do protocolo AC - TH (doxorrubicina: 60mg/m² IV D1; ciclofosfamida: 600mg/m² IV D1 a cada 21 dias *versus* 4 ciclos; Paclitaxel: 80mg/m² IV D1 após quatro ciclos de AC semanal *versus* 12 semanas; trastuzumabe: 4mg/kg IV D1; trastuzumabe: 2mg/kg IV D1 semanal por 1 ano) sendo que um paciente realizou apenas um ciclo (1,43%), 42 realizaram dois ciclos de quimioterapia (60%), quatro realizaram três ciclos (5,71%) e 23 pacientes realizaram quatro ciclos de tratamento (32,86%) (Tabela 1).

Tabela 1. Protocolo quimioterápico e drogas utilizadas durante o tratamento

Variáveis	Categorias	N	%
Tipo de protocolo	Mama Adjuvante / T protocolo AC-T	45	64.29
	Mama Adjuvante / TH do protocolo AC-TH	25	35.71
Número de ciclos	1	1	1.43
	2	42	60
	3	4	5.71
	4	23	32.86
Dose	100 mg/m ²	45	64.29
	80 mg/m ²	25	35.71

A presença de neuropatia periférica foi documentada em 40 pacientes (57,14 %), sendo a gravidade relatada como grau I em 43,9%, grau II em 36,6% e grau III em 19,5% dos casos acometidos. Além disso, observou-se que 36 diagnósticos de neuropatia foram realizados no

Article in Press

283 momento final do primeiro (18) e segundo ciclo (18), correspondendo a 51,42% dos pacientes
284 avaliados (Tabela 2).

285
286 **Tabela 2.** Ocorrência da CIPN nos pacientes analisados

Variáveis	Categorias	N	%
Presença de Neuropatia	Não	30	42.86
	Sim	40	57.14
Grau da Neuropatia	1	18	43.9
	2	15	36.59
	3	8	19.51
Momento de início da neuropatia	Fim do 1º ciclo	18	25.71
	Fim do 2º ciclo	18	25.71
	Fim do 3º ciclo	2	2.86
	Fim do 4º ciclo	2	2.86
Suspendeu protocolo por Toxicidade	Não	68	97,1

287
288 A média do IMC encontrado nos pacientes que não apresentaram neuropatia foi de 25,05 e,
289 nos pacientes que apresentaram neuropatia, foi de 29,10. Houve diferença estatística entre os
290 grupos no teste T de Student com $p = 0,0005$.

291
292 Em relação aos pacientes ($n=22$) que apresentaram um valor de IMC abaixo de 25 (normal),
293 oito deles (36,36%) apresentou neuropatia. Já em relação aos pacientes portadores de IMC
294 acima de 25 (sobrepeso, obesidade Grau I, II ou III), cerca de 48 pacientes no total, a neuropatia
295 ocorreu em 32 deles (66,66%).

296
297 A análise estatística pela correlação de Spearman entre a presença de neuropatia e valores do
298 IMC mostrou uma correlação positiva com $r=0,40$ e $p=0,0006$. Além disso, a gravidade da
299 neuropatia também mostrou correlação positiva com o aumento do IMC, sendo o $r=0,31$ e
300 $p=0,0079$. Outro resultado encontrado foi que a presença de neuropatia periférica apresenta
301 correlação positiva com o número de ciclos de quimioterapia, sendo $r=0,36$ e $p=0,00023$.
302 Encontramos também uma correlação negativa entre a dose de agente quimioterápico e a
303 ocorrência de neuropatia ($r=-0,37$ e $p=0,0018$) (Tabela 3).

304
305 **Tabela 3.** Correlação de Spearman entre a presença de CIPN e os valores de IMC

Correlações (Spearman)	R	P
IMC x CIPN	0,40	0,0006
IMC x grau de neuropatia	0,37	0,0167
IMC x início da neuropatia	0,31	0,0079
Nº de ciclos x CIPN	0,36	0,0023
Dose x CIPN	- 0,37	0,0018

306
307 O Risco Relativo (RR) para o surgimento de neuropatia em relação aos valores de IMC acima
308 de foi de 1.833 (IC 95%) para os portadores de IMC acima de 25 em comparação aos
309 portadores de IMC abaixo de 25 (Tabela 4).

310
311 **Tabela 4.** O Risco Relativo RR para o surgimento de neuropatia em relação aos valores de IMC
312 comparando pacientes com valores de IMC acima e abaixo de 25

Article in Press

Variables	RR	95%-CI	%W(fixed)	%W(random)
IMC > 25	1.8333	[1.0184;3.3003]	100.0	100.0

DISCUSSÃO

Este estudo avaliou um grupo de pacientes portadores de câncer de mama em tratamento quimioterápico adjuvante com o uso do Paclitaxel e encontrou correlações positivas entre os valores de IMC e o surgimento da NPIQ, bem como com a sua gravidade e o momento de início dos sintomas. Encontrou também correlação positiva entre o número de ciclos de quimioterapia e a presença de NPIQ e uma correlação negativa entre a dose total de quimioterápico utilizado e a ocorrência de NPIQ.

Em nosso estudo, encontramos valores que sugerem uma relação positiva entre os valores maiores de IMC e a ocorrência e gravidade da NPIQ, ainda que os valores de r da análise de Spearman demonstrem uma correlação fraca. Resultados semelhantes já foram descritos na literatura previamente.

Em 2016 Bao et al.⁹ fez uma análise de 296 pacientes com câncer de mama que receberam tratamento com Paclitaxel e observaram que pacientes obesas tinham maior probabilidade de apresentar NPIQ (OR 1.94) do que pacientes com IMC menor ou igual a 25 kg/m².

Em 2017, Cox-Martin et al.¹² realizou um estudo investigando as diferenças entre pacientes que sobreviveram ao câncer obesos e não obesos, com diagnóstico de NPIQ e os preditores de severidade da doença e dor. Foi observado que obesidade é um preditor importante da gravidade dos sintomas da NPIQ e dor neuropática.

Greenlee et al.¹³ realizaram, em 2017, um estudo prospectivo com uma coorte extensa de mulheres, recentemente diagnosticadas com câncer de mama invasivo, que receberam tratamento quimioterápico com Paclitaxel. Foi identificado que o estilo de vida está fortemente relacionado com o desenvolvimento e persistência dos sintomas da NPIQ. Além disso, obesos tiveram mais de duas vezes risco aumentado de desenvolver NPIQ, comparado com pacientes não obesos.

Em nosso estudo, os resultados sugerem que a obesidade possa estar relacionada ao aparecimento da neuropatia periférica nesse grupo de pacientes. Entretanto, os valores de r encontrados na análise de Spearman, apresentam correlação fraca, o que pode ser atribuído à amostra limitada de pacientes na pesquisa e seu N de valor pequeno.

Além disso, nossa amostra apresentou pouca variação no IMC, sendo que a maioria das pacientes apresentava sobrepeso (44,3%) com valores de IMC muito semelhantes entre si havendo poucas pacientes com IMC dentro do valor normal ou pacientes com obesidade grau III.

Outro fator que pode ter contribuído para correlação fraca encontrada foi o fato de que não analisamos o estadiamento da doença das pacientes, o que ainda não se sabe se pode ter influência no surgimento de NPIQ ou em sua gravidade.

Da mesma forma, não analisamos outros fatores de risco conhecidos para desenvolvimento de neuropatia periférica, como tabagismo, etilismo, uso de radioterapia prévia, uso de outras drogas, presença de distúrbios hidroeletrólíticos e hipovitaminoses. Todos esses fatores foram

Article in Press

limitações do nosso estudo e podem ser a razão pela qual encontramos correlações fracas na análise de Spearman.

Apesar dessas limitações, esta análise foi feita em uma amostra muito homogênea, com pacientes apresentando média de idade, sexo, protocolo de droga utilizado e diagnóstico etiológico muito homogêneo. É importante frisar também que doentes portadores de neuropatia prévia ou doenças e situações de risco ao desenvolvimento de neuropatia como a presença de *diabetes mellitus* e queixas prévias de sintomas neurológicos foram excluídos da análise, corroborando os resultados encontrados.

Além disso, é interessante analisar que a análise de Spearman encontrou uma correlação negativa entre a dose de quimioterápicos e a ocorrência de NPIQ. A literatura já demonstra que doses mais altas de quimioterápico favorecem o surgimento de NPIQ, assim como foi evidenciado por Grisold W et al.⁸ em 2012. Neste estudo, não encontramos esse dado, isso pode ter ocorrido devido ao fato de não termos analisado as doses acumuladas de quimioterápico, mas apenas a dose prescrita em cada ciclo que foram muito semelhantes entre as pacientes, com pouca variação (80 a 110 mg/m²).

Além disso, também não foi analisado o uso de drogas quimioterápicas concomitantes, o que pode ter também colaborado para essa relação negativa entre dose e NPIQ. Em nossas pacientes, a ocorrência de NPIQ se desenvolveu de maneira homogênea independentemente da dose utilizada. Esse aspecto corrobora a influência do valor do IMC na ocorrência da neuropatia, uma vez que sugere que não houve, nessa amostra, influência da dose do quimioterápico no desenvolvimento da NPIQ.

Estes dados são de relevância para a equipe de reabilitação, sugerindo que pacientes com valores maiores de IMC são mais propensos a apresentar NPIQ de maneira mais precoce e mais grave. Assim, o acompanhamento precoce desses pacientes pode ser instituído para o desenvolvimento de abordagens preventivas, de pré-reabilitação, anteriores a instituição da quimioterapia, visando a redução do impacto funcional da NPIQ nestes pacientes.

CONCLUSÃO

Este estudo encontrou correlações positivas entre valores de IMC e o surgimento da NPIQ em pacientes portadoras de câncer de mama em tratamento com Paclitaxel adjuvante, bem como com a gravidade e o momento de início dos sintomas da NPIQ. Encontrou também correlação positiva entre o número de ciclos de quimioterapia e a presença de NPIQ e uma correlação negativa entre a dose total de quimioterápico utilizado e a ocorrência de NPIQ.

Uma vez que o tamanho de nossa amostra foi pequeno, não analisamos o estadiamento da doença e não analisamos outros fatores de risco já conhecidos como tabagismo, etilismo, uso de radioterapia prévia, uso de outras drogas ou presença de distúrbios hidroeletrólitos ou hipovitaminoses, sugerimos a realização de estudos maiores para investigar a relação entre o valor do IMC e a ocorrência da CIPN.

Estudos com populações portadoras de câncer de outras etiologias e/ou uso de outras drogas quimioterápicas também podem trazer informações importantes.

Nosso estudo sugere que a obesidade em pacientes oncológicos pode ser um fator de risco para o surgimento da NPIQ, o que reforça a importância de medidas para perda ponderal de

Article in Press

peso e do uso de intervenções precoces da equipe de reabilitação, visando diminuir a prevalência da NPIQ, bem como os impactos funcionais da neuropatia periférica nestes pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Cavaletti G, Frigeni B, Lanzani F, Mattavelli L, Susani E, Alberti P, et al. Chemotherapy-Induced Peripheral Neurotoxicity assessment: a critical revision of the currently available tools. *Eur J Cancer.* 2010;46(3):479-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2009.12.008>
2. Hershman DL, Lacchetti C, Dworkin RH, Lavoie Smith EM, Bleeker J, Cavaletti G, et al. Prevention and management of chemotherapy-induced peripheral neuropathy in survivors of adult cancers: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol.* 2014;32(18):1941-67. DOI: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2013.54.0914>
3. Seretny M, Currie GL, Sena ES, Ramnarine S, Grant R, MacLeod MR, et al. Incidence, prevalence, and predictors of chemotherapy-induced peripheral neuropathy: A systematic review and meta-analysis. *Pain.* 2014;155(12):2461-70. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pain.2014.09.020>
4. Albers JW, Chaudhry V, Cavaletti G, Donehower RC. Interventions for preventing neuropathy caused by cisplatin and related compounds. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(3):CD005228. DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005228.pub4>
5. Park SB, Krishnan AV, Lin CS, Goldstein D, Friedlander M, Kiernan MC. Mechanisms underlying chemotherapy-induced neurotoxicity and the potential for neuroprotective strategies. *Curr Med Chem.* 2008;15(29):3081-94. DOI: <http://dx.doi.org/10.2174/092986708786848569>
6. Hausheer FH, Schilsky RL, Bain S, Berghorn EJ, Lieberman F. Diagnosis, management, and evaluation of chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Semin Oncol.* 2006;33(1):15-49. DOI: <http://dx.doi.org/10.1053/j.seminoncol.2005.12.010>
7. Cavaletti G, Alberti P, Frigeni B, Piatti M, Susani E. Chemotherapy-induced neuropathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2011;13(2):180-90. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s11940-010-0108-3>
8. Grisold W, Cavaletti G, Windebank AJ. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention. *Neuro Oncol.* 2012;14 Suppl 4(Suppl 4):iv45-54. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/neuonc/nos203>
9. Bao T, Basal C, Seluzicki C, Li SQ, Seidman AD, Mao JJ. Long-term chemotherapy-induced peripheral neuropathy among breast cancer survivors: prevalence, risk factors, and fall risk. *Breast Cancer Res Treat.* 2016;159(2):327-33. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s10549-016-3939-0>
10. Shahriari-Ahmadi A, Fahimi A, Payandeh M, Sadeghi M. Prevalence of Oxaliplatin-induced Chronic Neuropathy and Influencing Factors in Patients with Colorectal Cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(17):7603-6. DOI: <http://dx.doi.org/10.7314/apjcp.2015.16.17.7603>

Article in Press

- 461 11. U.S. Department of Health & Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse
462 Events (CTCAE) version 5.0 published: november 27, 2017 [text on the Internet].
463 Washington, D.C.: HHS [cited 2019 Aug 05]. Available from:
464 https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
465
- 466 12. Cox-Martin E, Trahan LH, Cox MG, Dougherty PM, Lai EA, Novy DM. Disease burden and
467 pain in obese cancer patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Support*
468 *Care Cancer.* 2017;25(6):1873-1879. DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00520-017-3571-5>
469
- 470 13. Greenlee H, Hershman DL, Shi Z, Kwan ML, Ergas IJ, Roh JM, et al. BMI, Lifestyle factors
471 and taxane-induced neuropathy in breast cancer patients: the pathways study. *J Natl*
472 *Cancer Inst.* 2016;109(2):djw206. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/jnci/djw206>